

Tadalafilo, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	25–oct–2019
Fecha Oficial	01–nov–2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 5
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 5 ha revisado la monografía de Tadalafilo, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de la prueba de disolución existente. Además, se revisó el Aparato 2 en la *Prueba de Disolución 1* para indicar que se pueden usar dispositivos de sumersión adecuados si fuera necesario. Se ha incorporado información de *Etiquetado* para apoyar la inclusión de la *Prueba de Disolución 2*.

- La *Prueba de Disolución 2* fue validada usando una columna L7 marca Zorbax SB. El tiempo de retención típico para tadalafilo es aproximadamente 2,0 minutos.

El Boletín de Revisión de Tadalafilo, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Ren-Hwa Yeh, Enlace Científico Sénior (301-998-6818 o rhy@usp.org).

Tadalafilo, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Tadalafilo contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de tadalafilo ($C_{22}H_{19}N_3O_4$).

IDENTIFICACIÓN

• A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197)

[NOTA—Pueden usarse los métodos descritos en *Absorción en el Infrarrojo* (197K), o (197D).]

Estándar: Agregar 10 mg de ER Tadalafilo USP a 15 mL de agua. Agitar durante 20 minutos, centrifugar durante 10 minutos y desechar el sobrenadante. Suspender el precipitado en 8 mL de acetato de etilo y agitar durante 5 minutos. Centrifugar durante 10 minutos y recoger el sobrenadante. Secar el sobrenadante bajo una corriente de nitrógeno. El sobrenadante se puede calentar hasta una temperatura de 70° para facilitar la evaporación del acetato de etilo. [NOTA—El Acetato de etilo debe eliminarse por completo para evitar interferencias en el espectro.]

Muestra: Transferir una cantidad de Tabletas, equivalente a 10–20 mg de tadalafilo, a un recipiente adecuado. Agregar 15 mL de agua y agitar durante 10 minutos, o hasta que las Tabletas se dispersen completamente. Centrifugar durante 10 minutos y desechar el sobrenadante. Suspender el precipitado en 8 mL de acetato de etilo y agitar durante 5 minutos. Centrifugar durante 10 minutos y recoger el sobrenadante. Secar el sobrenadante bajo una corriente de nitrógeno. El sobrenadante se puede calentar hasta una temperatura de 70° para facilitar la evaporación del acetato de etilo. [NOTA—El Acetato de etilo debe eliminarse por completo para evitar interferencias en el espectro.]

Criterios de aceptación: Cumple con los requisitos en el intervalo de 1700–400 cm^{-1} .

- B. El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Fase móvil: Acetonitrilo, agua y ácido trifluoroacético (35:65:0,1)

Diluyente: Acetonitrilo y agua (1:1)

Solución estándar: 0,25 mg/mL de ER Tadalafilo USP en *Diluyente*

Solución de aptitud del sistema: Para convertir parcialmente tadalafilo en el diastereómero 6R,12aS, transferir 25 mL de *Solución estándar* a un recipiente adecuado. Agregar 0,25 mL de hidróxido de sodio 5 N, mezclar bien y dejar en reposo durante 30 minutos. Neutralizar la solución a un pH de 7, agregando ácido trifluoroacético, gota a gota. [NOTA—Esta solución permanece estable durante 1 mes cuando se almacena en un refrigerador.]

Solución muestra: Colocar no menos de 20 Tabletas en un matraz volumétrico de tamaño apropiado. Llenar el matraz aproximadamente hasta la mitad con *Diluyente* y agitar la mezcla durante aproximadamente 15 minutos para desintegrar las Tabletas. Si queda algún fragmento grande, someter la solución a ultrasonido durante 2 minutos o hasta que los fragmentos se dispersen. Diluir con *Diluyente* a volumen y mezclar. Dejar la solución en reposo durante al menos 1 hora para facilitar aún más la disolución de las Tabletas. Si fuera necesario, agitar la solución y realizar una dilución secundaria hasta obtener una concentración nominal final de 0,25 mg/mL. Centrifugar o filtrar la solución. [NOTA—La concentración inicial anterior al paso de dilución secundaria no debe exceder de 6 mg/mL.]

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 285 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 3,5 μm

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 10 μL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar* y *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para tadalafilo y el diastereómero 6R,12aS de tadalafilo son aproximadamente 1,0 y 1,2, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 3 entre tadalafilo y el pico de diastereómero 6R,12aS, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,5, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de tadalafilo ($C_{22}H_{19}N_3O_4$) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Tadalafilo USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de tadalafilo en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

Cambio en la redacción:

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

• DISOLUCIÓN (711)

▲ Prueba 1▲ (BR 1-Nov-2019)

Medio: Dodecilsulfato de sodio al 0,5%; 1000 mL

Aparato 2: 50 rpm, ▲ usar dispositivos de sumersión adecuados, si fuera necesario.▲ (BR 1-Nov-2019)

Tiempos: 10 y 30 min

Fase móvil: Metanol y agua (50:50)

Solución madre del estándar: 0,25 mg/mL de ER Tadalafilo USP en acetonitrilo y agua (1:1)

Solución estándar: 0,0075 mg/mL de ER Tadalafilo USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 225 nm

Columna: 4,6 mm × 5,0 cm; relleno L7 de 3,5 μm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 2,0 mL/min

Volumen de inyección: 50 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de tadalafilo ($C_{22}H_{19}N_3O_4$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (Q):

$$Q_{10} = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

$$Q_{30} = (Q_{10} \times v/V) + [(r_U/r_S) \times (C_S/L) \times (V - v) \times 100]$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Tadalafilo USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V = volumen de *Medio*, 1000 mL
 v = volumen de la muestra retirada en el tiempo de muestreo inicial (mL)

Tolerancias: No menos de 40% (Q) de la cantidad declarada de tadalafilo se disuelve en 10 minutos, y no menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de tadalafilo se disuelve en 30 minutos.

▲ **Prueba 2:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Medio, Fase móvil, Solución madre del estándar, Solución estándar, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Prueba 1*.

Aparato 2: 50 rpm, usar dispositivos de sumersión adecuados, si fuera necesario.

Tiempo: 15 min

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
 Calcular la cantidad disuelta de tadalafilo ($C_{22}H_{19}N_3O_4$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V \times (1/L) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de tadalafilo de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de tadalafilo de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Tadalafilo USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 1000 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de tadalafilo ($C_{22}H_{19}N_3O_4$) ▲ (BR 1-Nov-2019)

• UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905)

Procedimiento para uniformidad de contenido

Diluyente: Acetonitrilo y agua (1:1)

Solución estándar: 0,1–0,2 mg/mL de ER Tadalafilo USP en *Diluyente*

Solución muestra: Agregar 1 Tableta a un matraz volumétrico adecuado para preparar una solución con una concentración nominal de 0,1–0,2 mg/mL de tadalafilo. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 50% del volumen del matraz y agitar mecánicamente durante 15 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen y pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 2–3 mL.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopia Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV

Celda: 0,1 cm

Longitud de onda analítica: Máximo de absorción a aproximadamente 285 nm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
 Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de tadalafilo ($C_{22}H_{19}N_3O_4$) en la Tableta tomada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Tadalafilo USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de tadalafilo en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos para Tabletas recubiertas.

IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Fase móvil, Diluyente, Solución estándar, Solución de aptitud del sistema, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución de sensibilidad: 0,25 µg/mL de ER Tadalafilo USP en *Diluyente*, a partir de *Solución estándar*

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar*, *Solución de aptitud del sistema* y *Solución de sensibilidad*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para tadalafilo y el diastereómero 6R,12aS de tadalafilo son aproximadamente 1,0 y 1,2, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar*

Resolución: No menos de 3 entre tadalafilo y el pico de diastereómero 6R,12aS, *Solución de aptitud del sistema*

Relación señal-ruido: No menos de 20, *Solución de sensibilidad*

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_T) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada impureza de la *Solución muestra*
 r_T = suma de las respuestas de todos los picos de la *Solución muestra*

Criterios de aceptación

Impurezas individuales: No más de 0,2%

Impurezas totales: No más de 0,3%

Nivel de informe de impurezas: 0,05%

REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

Agregar lo siguiente:

▲ **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*. ▲ (BR 1-Nov-2019)

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
 ER Tadalafilo USP